

Два способа получения конденсированных [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепиновых систем

Мезенцева Е.А., Шатунова Д.В., Федулова Е.В., Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

УрФУ, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Факс: (343) 375-41-35; тел: (343) 375-48-18;
E-mail: tasika06@mail.ru

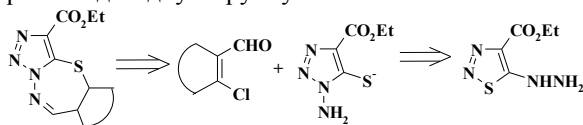
Рассмотрены два способа получения из 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов новых конденсированных соединений, содержащих тиадиазепиновый цикл. Ключевой стадией синтеза является перегруппировка Димрота 1,2,3-тиадиазольного цикла в 1,2,3-триазольный.

Введение

В современной органической химии перегруппировки и трансформации одних гетероциклов в другие представляют собой перспективный и удобный способ синтеза гетероциклических структур трудно доступных другими способами. Однако, как целенаправленный метод получения гетероциклических систем перегруппировки и трансформации используются редко. 1,2,3-Тиадиазолы являются удобными объектами для проведения различных перегруппировок. Известно несколько перегруппировок 1,2,3-тиадиазолов с участием заместителя в положении 5 [1], однако лишь немногие из них приводят к получению конденсированных 1,2,3-триазолов. Так, например известны, методы синтеза производных [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов [2,3].

Обсуждение результатов

Нами был предложен новый метод синтеза конденсированных [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов с использованием перегруппировки производных 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов в 1-амино-5-меркапто-1,2,3-триазолы. В качестве конденсирующих агентов были выбраны соединения, содержащие в орто-положении атом хлора и альдегидную группу.

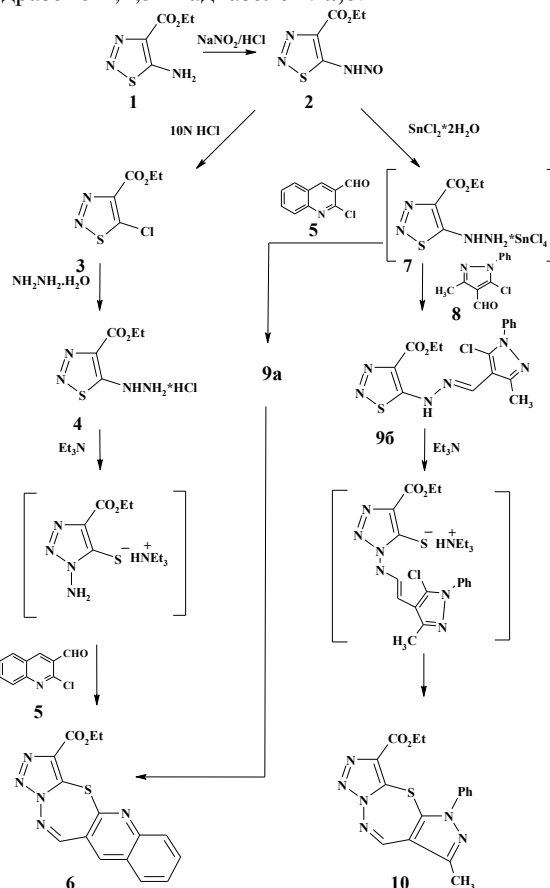


Конденсированные триазолотиадиазепиновые системы были получены нами двумя способами.

Первый метод заключается в синтезе 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола **4** реакцией 5-хлор-1,2,3-тиадиазола **3** с гидразингидратом. Затем под действием триэтиламина протекает перегруппировка гидразино-1,2,3-тиадиазола **4** в 1-амино-5-меркаптотриазол, который взаимодействует с 2-хлор-хинолин-3-карбальдегидом [4] давая конечный продукт **6**.

Второй подход заключается в перегруппировке 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов **9a,б** в присутствии триэтиламина. Соединение **9б** было получено нитрозированием 5-амино-1,2,3-тиадиазола **1**, восстановлением образующегося нитрозамина **2** до

гидразина **7** двуххлористым оловом и конденсацией с 4-хлор-5-метил-1-фенил-3Н-пиразол-3-карбальдегидом **8** [4]. Следует отметить, что промежуточный 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол **7** образует водорастворимый комплекс с оловом (IV), который используется без выделения для получения 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов **9a,б**.



В спектре ЯМР ^1H соединения **10** фиксировались сигналы протонов бензольного кольца в виде мультиплета в области 7.56-7.86 м.д., метинового протона тиадиазепинового цикла при 8.54, протонов метильной группы в области 2.39 м.д. и этоксикарбонильной группы (квартет при 4.28 и триплет 1.26 м.д.). В сравнении со спектром исходного гидразона **9б** сигналы всех протонов сдвинуты и отсутствует сигнал протона аминогруппы при 11.78 м.д.

Этиловый эфир 5Н-хинолино[3,2-f][1,2,3]триазоло[1,3,4]тиадиазепин-3-карбоновой кислоты **6** был получен обоими способами, при этом второй метод представляется нам наиболее препаративно-удобным. Это связано с тем, что при замещении атома хлора в этиловом эфире 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **3** на гидразиногруппу возможны амидирование сложноэфирной группы, а также перегруппировка Димрота, поскольку она легко протекает в щелочной среде. В связи с этим существует проблема выделения чистого целевого гидразина **4**. Таким образом, гидроклорид 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол **4** является малодоступным реагентом, который получается с невысоким выходом до 20%. Суммарный выход на пять стадий начиная с 5-амино-1,2,3-тиадиазола **1** для данного метода равен 30-35%. При получении гидразина вторым способом возможно проведение реакций восстановления и конденсации без выделения промежуточного гидразина. Поэтому второй подход к получению конденсированных триазолотиадиазепинов, в котором выход конечного продукта достигает 50-60%, представляется наиболее удобным.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV-254" в системах: хлороформ: этанол (9:1), этилацетат: гексан (1:1), этилацетат: гексан (1:2). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе «Bruker AVANCE-II 400» (400 МГц для ^1H , 100 МГц для ^{13}C), внутренний стандарт – TMC. Масс-спектр - на спектрометре "Finnigan MAT 8200" при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник.

Общая методика получения гидразонов 1,2,3-тиадиазолов (9а,б).

К раствору комплекса 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола с SnCl_4 добавляют (1 ммоль) соответствующего альдегида в хлороформе и каталитическое количество межфазного катализатора бромид тетрабутиламмония. После перемешивания в течение 2-х часов осадок отфильтровывают. Продукт перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 5-[N'-(2-хлор-хинолин-3-илметил)-гидразино]-[1,2,3]тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9а). Выход 0,34 г (94%). Т. пл. 223 °С. ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1.45 (т, 3 H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.47 (к, 2 H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.66 (дд, 1 H, $J = 7.6$, $J = 8.0$, ArH); 7.82 (дд, 1 H, $J = 7.6$, $J = 8.0$, ArH); 7.93 (д, 1 H, $J = 8.4$, ArH); 8.10 (д, 1 H, $J = 7.6$, ArH); 8.77 (с, 1 H, ArH); 9.15 (с, 1 H, CH); 12.23 (с, 1 H, NH). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-D_6$, δ , м.д., J/Гц): 13.66; 60.22; 124.92; 125.18; 126.97; 127.67; 128.60; 129.82; 132.20; 139.98; 142.02; 146.90; 153.91; 160.00. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (Иотн (%)): 261 $[\text{M}]^+$ (7), 263 $[\text{M} + 2]^+$ (3). $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C,

49.80; H, 3.34; N, 19.36; S, 8.86; Cl 9.80. Вычислено (%): C, 49.81; H, 3.32; N, 19.38; S, 8.88; Cl 9.77

Этиловый эфир 5-[N'-(5-хлор-3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-илметил)-гидразино]-[1,2,3]тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9б). Выход 0,38 г (97%). Т. пл. 192 °С. ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1.44 (т, 3 H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.45 (с, 3 H, CH_3); 4.44 (к, 2 H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.54-7.57 (м, 5 H, ArH); 8.67 (с, 1 H, CH); 11.78 (с, 1 H, NH). $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 49.17; H, 3.87; N, 21.50; S, 8.20; Cl 9.07. Найдено (%): C, 49.19; H, 3.88; N, 21.49; S, 8.19; Cl 9.08

Этиловый эфир 5Н-хинолино[3,2-f][1,2,3]триазоло[1,3,4]тиадиазепин-3-карбоновой кислоты (6). Выход 0,42 г (58%). Т. пл. 238 °С. К суспензии 0,5 г (2,23 ммоль) гидроклорида этилового эфира 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **4** в этаноле добавляют 0,45 мл (4,46 ммоль) триэтиламина и нагревают до растворения. Далее прибавляют 2,23 ммоль 2-хлор-хинолин-3-карбальдегид. Кипятят 0,5 часа и охлаждают. Отфильтровывают выпавший осадок. Продукт перекристаллизовывают из этанола. ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1.16 (т, 3 H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.16 (к, 2 H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 7.55-7.61 (м, 2 H, ArH); 7.74 (дд, 1 H, $J = 7.2$, $J = 8.8$ ArH); 8.01 (д, 1 H, $J = 8.0$, ArH); 8.88 (с, 1 H, ArH); 9.19 (с, 1 H, CH). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-D_6$, δ , м.д., J/Гц): 13.66; 60.22; 124.92; 125.18; 126.97; 127.67; 128.60; 129.82; 132.20; 139.98; 142.02; 146.90; 153.91; 160.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 54.23; H, 3.98; N, 23.71; S, 9.05. Найдено (%): C, 54.22; H, 3.40; N, 23.70; S, 9.03.

Этиловый эфир 7-метил-5-фенил-5Н-пиразоло[4,3-f][1,2,3]триазоло[1,3,4]тиадиазепин-3-карбоновой кислоты (10). Выход 0.15 г (66%). Т. пл. 212 °С. Этиловый эфир 5-[N'-(5-хлор-3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-илметил)-гидразино]-[1,2,3]тиадиазол-4-карбоновой кислоты растворяют при нагревании в спирте. Добавляют 2,2 экв. триэтиламина и кипятят в течение часа. Охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Т. пл. 223 °С. ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1.26 (т, 3 H, OCH_2CH_3); 2.39 (с, 3 H, CH_3); 4.28 (к, 2 H, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 7.56-7.86 (м, 5 H, ArH); 8.54 (с, 1 H, CH). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 55.38; H, 3.41; N, 21.53; S, 9.86. Найдено (%): C, 55.36; H, 3.44; N, 21.54; S, 9.84.

Библиографический список

- 1 Моржерин Ю.Ю., Глухарева Т.В., Бакулев В.А. // *Химия гетероциклических соединений*. **2003**. Т. 6. С. 803-829.
- 2 L'abbe G., Vanderstede E. // *Journal of Heterocycl. Chem.* **1989**. V. 26. P. 1811-1814.
- 3 Glukhareva T.V., Morzherin Y.Y., Slepukhina I.N., Mokrushin V.S., Tkachev A.V., Bakulev V.A. // *Mendeleev Communication*. **2000**. P. 19.
- 4 Kalita P.K. Baruah B., Bhuyan P.J. // *Tetrahedron Letters*. **2006**. V.47. P. 7779-7782.